

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-279441

(43)公開日 平成6年(1994)10月4日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	FI	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 0 2	7602-4C		
// A 6 1 K 31/47	ADU	7431-4C		

審査請求 未請求 発明の数 9 OL (全 26 頁)

(21)出願番号 特願平6-7016

(22)出願日 平成6年(1994)1月26日

(31)優先権主張番号 特願平5-13441

(32)優先日 平5(1993)1月29日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号

(72)発明者 辻原 健二

埼玉県浦和市大字大牧1149番地133

(72)発明者 原田 直之

埼玉県浦和市内谷7丁目8番26号403

(72)発明者 尾崎 邦彦

東京都東村山市久米川町5丁目27番地29

(72)発明者 大橋 元明

埼玉県川口市大字安行領根岸2813番2号
210

(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外1名)

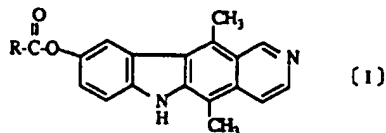
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 エリブティシン誘導体およびその製法

(57)【要約】

【構成】 一般式(1)

【化1】



(式中、Rは置換基を有する低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基あるいは複素単環式基である)で示されるエリブティシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

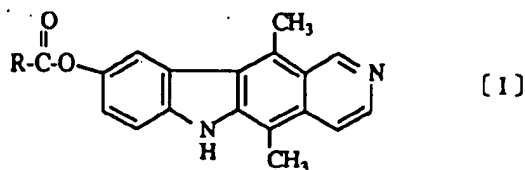
【効果】 上記の化合物は、優れた抗腫瘍活性を有し、抗腫瘍剤として有用である。

【特許請求の範囲】

* 【化1】

【請求項1】 一般式〔I〕

*



(式中、Rは置換基を有する低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基あるいは複素単環式基である)で示されるエリブティシン誘導体またはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項2】 Rが置換または非置換低級アルコキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換または非置換低級アルコキシカルボニル基、置換または非置換フェニル基、保護されていてもよいアミノカルボニル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいアミノ基置換低級アルカノイルアミノ基および保護されていてもよい水酸基から選ばれる1〜3個の置換基を有する低級アルキル基；置換または非置換低級アルコキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基、置換または非置換低級アルコキシカルボニル基、保護されていてもよいアミノカルボニル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいアミノ基置換低級アルカノイルアミノ基および保護されていてもよい水酸基から選ばれる1〜3個の置換基を有していてもよい低級アルコキシ基；または窒素原子および硫黄原子から選ばれる1〜3個のヘテロ原子を含む複素単環式基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 Rが低級アルコキシ基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基置換低級アルコキシ基、保護されていてもよいカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシカルボニル基、保護されていてもよいカルボキシ基置換低級アルコキシカルボニル基、保護されていてもよいアミノカルボニル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいアミノ基置換低級アルカノイルアミノ基および保護されていてもよい水酸基から選ばれる1〜3個の置換基を有する低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基；チアゾリル基；イソチアゾリル基；またはチアゾリジニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項4】 Rが低級アルコキシ基、低級アルコキシ※

※基置換低級アルコキシ基、カルボキシ基置換低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基置換低級アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、低級アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ホルミルアミノ基、アミノ基置換低級アルカノイルアミノ基および水酸基から選ばれる1〜3個の置換基を有する低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基；またはチアゾリジニル基である請求項1記載の化合物。

20 【請求項5】 Rが保護されていてもよいカルボキシ基置換低級アルキル基であるか、または一般式〔I〕中、式〔II〕

【化2】



(式中、Rは前記と同意義である)で示される基が保護されていてもよいアミノ酸の残基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】 Rが保護されていてもよいカルボキシ基置換低級アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】 Rがカルボキシ基置換低級アルキル基である請求項1記載の化合物。

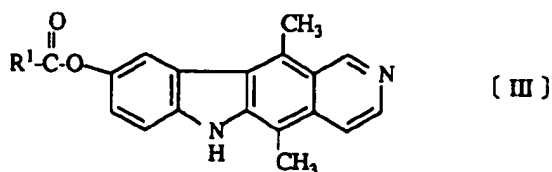
【請求項8】 9-(4-カルボキシブチルオキシ)エリブティシンまたはその薬理的に許容しうる塩。

【請求項9】 9-ヒドロキシエリブティシンまたはその塩と一般式〔IV〕

R'COOH 〔IV〕

(式中、R'は置換基を有する低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基あるいは複素単環式基であり、該置換基がアミノ基、カルボキシ基又は水酸基を有するときは、それらは保護されていてもよい)で示されるカルボン酸化合物、その塩またはその反応性誘導体を反応させることにより一般式〔III〕

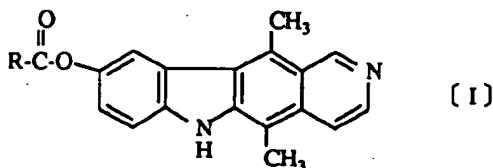
【化3】



(式中、R'は前記と同意義である)で示されるエリブ
ティシン誘導体を得、R'が保護されたアミノ基、保護
されたカルボキシル基および/または保護された水酸基
を有する場合は、所望により、該保護基を除去し、更に*

*要すれば、生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを
特徴とする、一般式〔I〕

【化4】



(式中、Rは置換基を有する低級アルキル基、置換基を
有していてもよい低級アルコキシ基あるいは複素単環式
基である)で示されるエリブティシン誘導体またはその
薬理的に許容しうる塩の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は抗腫瘍剤として有用な新
規エリブティシン誘導体およびその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】2-メチル-9-ヒドロキシエリブティ
シニウムアセテートが抗腫瘍剤、例えば乳癌治療剤とし
て使用し得ることは知られている(メルク・インデック
ス第10版第512頁)。しかしながら、この化合物
は、ルイス肺癌を移植したマウスにおいて延命効果を奏
しない等、薬効が充分でなく、また頻脈等の副作用や毒
性が強いという難点があった。また、9-ヒドロキシエ
リブティシン・塩酸塩はエリブティシンに比べ優れた抗
腫瘍活性を示すが、水に対する溶解度が低く、臨床的実※

※用には適さない[アルカロイズ・ケミストリー・アンド
・ファーマコロジー;アーノルド ブロッシュ編;アカデ
ミック・プレス(ロンドン);XXV巻、141頁(1
985年)]。一方、9位ヒドロキシ基上に置換基を有
するものとして、アセチル基やプロパノイル基などで置
換された化合物が知られている(U. S. Patent
3,933,827)。

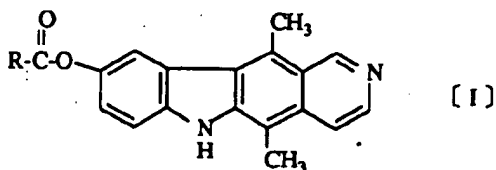
【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、優れた抗腫
瘍作用を有し、副作用・毒性の少ない及び/又は水に対
する溶解度の高い、新規エリブティシン誘導体を提供す
るものである。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は下記一般式
〔I〕で示されるエリブティシン誘導体またはその薬理
的に許容しうる塩に関する。

【化5】



(式中、Rは置換基を有する低級アルキル基、置換基を
有していてもよい低級アルコキシ基あるいは複素単環式
基である)

本発明のエリブティシン誘導体またはその薬理的に許容
しうる塩は優れた抗腫瘍作用を有し、抗腫瘍剤として有
用な医薬化合物である。

【0005】本発明の目的化合物〔I〕において、Rが
置換基を有する低級アルキル基である場合の具体例とし
ては、置換または非置換低級アルコキシ基、保護されて
いてもよいカルボキシル基、置換または非置換低級アル
コキシカルボニル基、置換または非置換フェニル基、保
護されていてもよいアミノカルボニル基、保護されてい
てもよいアミノ基、保護されていてもよいアミノ基置換
低級アルカノイルアミノ基および保護されていてもよい
水酸基から選ばれる1~3個の置換基を有する低級アル
キル基が挙げられ、さらに詳しくは、低級アルコキシ

40

基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシ基、保護され
ていてもよいカルボキシ低級アルコキシ基、保護されて
いてもよいカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル
基、低級アルコキシ基置換低級アルコキシカルボニル
基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルコキシカ
ルボニル基、保護されていてもよいアミノカルボニル
基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていても
よいアミノ基置換低級アルカノイルアミノ基および保護
されていてもよい水酸基から選ばれる1~3個の置換基
を有する低級アルキル基が挙げられる。このうち、とり
わけ低級アルコキシ基、低級アルコキシ基置換低級アル
コキシ基、カルボキシル基置換低級アルコキシ基、カル
ボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコ
キシ基置換低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル
基置換低級アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル
基、低級アルキルアミノカルボニル基、アミノ基、低級

50

アルキルアミノ基、ホルミルアミノ基、アミノ基置換低級アルカノイルアミノ基および水酸基から選ばれる1~3個の置換基を有する低級アルキル基が望ましい。またRが置換基を有していてもよい低級アルコキシ基である場合の具体例としては、置換または非置換低級アルコキシ基、保護されていてもよいカルボキシル基、置換または非置換低級アルコキシカルボニル基、保護されていてもよいアミノカルボニル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいアミノ基置換低級アルカノイルアミノ基および保護されていてもよい水酸基から選

ばれる1~3個の置換基を有していてもよい低級アルコキシ基が挙げられ、とりわけ低級アルコキシまたは低級アルコキシ置換低級アルコキシ基が望ましい。さらにRが複素単環式基である場合の具体例としては、窒素原子および硫黄原子から選ばれる1~3個のヘテロ原子を含む複素単環式基が挙げられ、例えば、チアゾリル基、イソチアゾリル基またはチアゾリジニル基等が挙げられる。このうち、特にチアゾリジニル基が望ましい。

【0006】本発明の目的化合物〔I〕のなかで、薬効

上好ましい化合物はRが保護されていてもよいカルボキ

シル基置換低級アルキル基であるか、または一般式

〔I〕中、一般式〔I I〕

〔化6〕



(式中、Rは前記と同意義である)で示される基がアミノ酸残基である化合物である。該アミノ酸残基としては、例えばグリシン、アラニン、セリン、フェニルアラニン、バリン、リジン、イソロイシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミンなどのアミノ酸のカルボキシル基から水酸基を除いた基が挙げられ、特にアスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン残基が望ましい。また、これらアミノ酸残基中に存在するアミノ基、カルボキシル基、水酸基などの官能基はこの分野で通常用いられる保護基で保護されていてもよい。薬効上さらに好ましい化合物は、Rが保護されていてもよいカルボキシル基置換低級アルキル基である化合物があげられ、とりわけカルボキシル基置換低級アルキル基である化合物が望ましい。

【0007】薬効上最も好ましい化合物は、9-(4-カルボキシブチリルオキシ)エリブチシンである。なお、基Rがその構造中に不斉炭素原子を有する場合、本目的化合物には光学異性体が存在するが、本発明はこれら光学異性体およびそのラセミ体等それらの混合物のいずれをも目的物の範囲に含むものである。

【0008】本発明の目的化合物〔I〕において、保護されたカルボキシル基としては、エステル化されたカルボキシル基があげられる。かかるエステル残基としては、低級アルキル基、ハロゲン置換低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェナシル基等があげられる。これらのうち、低級アルキル基、フェニル低級アルキル基が好ましいエステル残基である。保護されたアミノ基としては、通常用いられるアミノ基の保護基、例えば、ホルミル基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルコキシカルボニル基で保護されたアミノ基をあげることができる。このうち、とりわけホルミル基、低級アルキル基で保護されたアミノ基が好ましい。保護された水酸基としては、通常用いられる水酸基の保護基、例えば、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン低級アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル基、フェニル低級アルコキシカルボニル基等で保護された水酸基をあげることができる。これらのうち、とりわけフェニル低級アルキル基で保護された水酸基が好ましい。

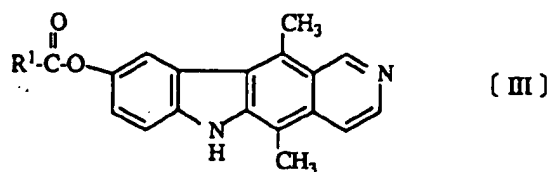
【0009】本発明の目的化合物〔I〕は遊離の形でまたはその薬理的に許容しうる塩の形で医薬として使用できる。薬理的に許容しうる塩としては、例えば、無機酸との塩(塩酸塩、硫酸塩など)、有機酸との塩(低級アルキルスルホン酸塩、酢酸塩など)、アルカリ金属塩(ナトリウム塩、カリウム塩など)あるいはアルカリ土類金属塩(カルシウム塩など)等をあげることができる。本発明の目的化合物〔I〕およびその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができる。また常法により例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤のような適宜の医薬製剤として用いることができる。本発明の目的化合物〔I〕の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、通常1日当たり約0.1~50mg/kg、とりわけ約1~10mg/kg程度とするのが好ましい。

【0010】本発明の目的化合物〔I〕は、9-ヒドロキシエリブチシンまたはその塩を一般式〔I V〕



(式中、R'は置換基を有する低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基あるいは複素単環式基であり、該置換基がアミノ基、カルボキシル基又は水酸基を有するときは、それらは保護されていてもよい)で示されるカルボン酸化合物、その塩またはその反応性誘導体と反応させ、一般式〔I I I〕

〔化7〕



(式中、R'は前記と同意義である)で示されるエリブ
ティシン誘導体を得、R'が保護されたアミノ基、保護
されたカルボキシル基および/または保護された水酸基
を有する場合は、所望により、そのエリブティシン誘導
体〔I I I〕を通常の脱保護反応に供して、該保護基を
除去することにより製造することができる。

【0011】9-ヒドロキシエリブティシンまたはその
塩と遊離の化合物〔I V〕またはその塩との反応は、適
当な溶媒中、縮合剤の存在下または非存在下で実施す
ることができる。溶媒は、反応に悪影響を及ぼさないもの
であればいずれも使用でき、例えばアセトン、ジメチル
ホルムアミド等が挙げられる。縮合剤としては、例えば
ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-
(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド、
1, 1'-カルボニルジイミダゾールなどが挙げられ
る。一方、9-ヒドロキシエリブティシンまたはその塩
と化合物〔I V〕の反応性誘導体またはその塩との反応
は、脱酸剤の存在下または非存在下、溶媒中で実施でき
る。脱酸剤としては、例えば水酸化アルカリ金属、炭酸
アルカリ金属、ピリジン、トリ低級アルキルアミンなど
の無機および有機塩基が挙げられる。また、カルボン酸
化合物〔I V〕の反応性誘導体としては、例えば酸クロ
リドの如き酸ハライド、酸無水物、活性エステルなどが
挙げられる。溶媒は反応に悪影響を及ぼさないものであ
ればいずれも使用できる。上記反応はいずれも冷却〜加温
下(例えば20〜50℃)で好適に進行する。

【0012】一般式〔I V〕で示されるカルボン酸化合
物またはその反応性誘導体が保護されたアミノ基、カル
ボキシル基又は水酸基を有する場合、該保護基として
は、アミノ基、カルボキシル基又は水酸基の保護基とし
て通常用いられるものであればいずれも使用できる。ア
ミノ基の保護基としては、ホルミル基、低級アルカノイ
ル基、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基、
フェニル低級アルコキシカルボニル基があげられる。カル
ボキシル基の保護基としては、低級アルキル基、ハロ
ゲン低級アルキル基、フェニル低級アルキル基、フェナ
シル基等のエステル残基があげられる。水酸基の保護基
としては、低級アルコキシカルボニル基、ハロゲン低級
アルコキシカルボニル基、フェニル低級アルキル基、トリ
低級アルキルシリル基、フェニル低級アルコキシカル
ボニル基等があげられる。また、上記アミノ基、カルボ
キシル基又は水酸基の保護基は保護基の種類に応じ、例
えば、還元、酸処理、加溶媒分解の如き通常の脱保護反
応に供して除去することができる。上記反応はいずれも

ラセミ化を伴うことなく進行するため、光学活性なカル
ボン酸化合物〔I V〕を用いれば、光学活性な目的化合
物〔I〕を得ることができる。

【0013】なお、本明細書において、低級アルキル基
とはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル
基、ブチル基、イソブチル基、第二級ブチル基、第三級
ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル
基、第三級ペンチル基、ヘキシル基などの炭素数1〜6
の直鎖状又は分枝鎖状のものを意味するものとし、これ
らのうち、好ましくは、炭素数1〜4のものを意味す
る。低級アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、ブ
ロポキシ基、イソブロポキシ基、ブトキシ基、イソブ
トキシ基、第二級ブトキシ基、第三級ブトキシ基、ペン
チルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキ
シ基、第三級ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基など
の炭素数1〜6の直鎖状又は分枝鎖状のものを意味する
ものとし、これらのうち、好ましくは、炭素数1〜4の
ものを意味する。また、低級アルカノイル基とはアセチ
ル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、
パレリル基、イソパレリル基、ピパロイル基、ヘキサノ
イル基などの炭素数2〜6の直鎖状又は分枝鎖状のものを
意味するものとし、これらのうち、好ましくは、炭素
数2〜4のものを意味する。

【0014】

【実施例】つぎに、本発明を実施例を挙げてさらに詳し
く説明する。

【0015】実施例1

(1) アセトン80mlに9-ヒドロキシエリブティシン
1.31g、無水炭酸カリウム6.9gを加え、攪拌
下、メトキシ酢酸クロリド815mgを滴下する。室温
で5時間反応後、ジメチルホルムアミド20mlを加
え、攪拌後、濾過し、濾液を減圧下濃縮する。残渣をシ
リカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホル
ム-メタノール)で精製して9-メトキシアセトキシエ
リブティシン823mgを黄色粉末として得る。

収率:49%

(2) 本品823mgをクロロホルム-メタノール

(1:1)混液100mlに溶解し、メタンスルホン酸
260mgを加え、10分間攪拌後、減圧下で溶媒を留
去し、残渣にエーテルを加え析出した粉末を濾取し、洗
浄、乾燥して9-メトキシアセトキシエリブティシンの
メタンスルホン酸塩988mgを黄色粉末として得る。

収率:93%

FAB-MS (m/z): 335 (MH⁺、以下Mは遊

離塩基を表す)

NMR (DMSO-d₆) δ : 2.40 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.48 (3H, s), 4.45 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.18 (1H, d, J=2 Hz), 8.39 (2H, m), 9.84 (1H, s), 11.81 (1H, NH), 15.1 (1H, br s)

【0016】実施例2

(1) ジメチルホルムアミド60mlに2-メトキシプロピオン酸500mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール648mgおよびジクロヘキシルカルボジイミド1.19gを加え、室温で4時間攪拌する。ついで9-ヒドロキシエリプティシン・塩酸塩1.20g、トリエチルアミン486mgを加え、室温下一晩攪拌する。反応液に酢酸エチル300mlを加え、攪拌後、不溶物を濾去する。濾液を2%炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒:クロロホルム-メタノール)で精製して9-(2-メトキシプロピオニルオキシ)エリプティシン960mgを黄色粉末として得る。

収率: 69%

(2) 本品960mgとメタンスルホン酸264mgを用い、実施例1-(2)と同様に反応処理することにより、9-(2-メトキシプロピオニルオキシ)エリプティシンのメタンスルホン酸塩1178mgを黄色粉末として得る。

収率: 96%

FAB-MS (m/z): 349 (MH⁺)

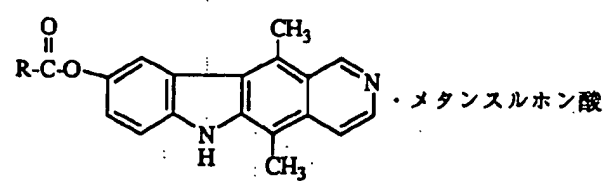
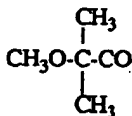
NMR (DMSO-d₆) δ : 1.56 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.39 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.48 (3H, s), 4.31 (1H, q, J=6.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.13 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.36 (1H, d, J=7.1 Hz), 8.42 (1H, d, J=7.1 Hz), 9.90 (1H, s), 12.11 (1H, NH)

【0017】実施例3~8

対応する原料化合物を実施例1または2と同様に反応処理することにより下記表1~2の化合物を得る。

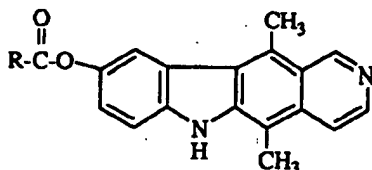
【0018】

【表1】

実施例 No.		
	RCO-	物 性 値 等
3		収率：66%(9-ヒド'ロキシリブ'テインからの収率)、 黄色粉末 FAB-MS(m/z)：363(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：1.60(6H,s), 2.38(3H,s), 2.81(3H,s), 3.24(3H,s), 3.38(3H,s), 7.40(1H, dd, J=2.2, 8.7Hz), 7.64(1H, d, J=8.7Hz), 8.12(1H, d, J=2.2Hz), 8.39(1H, d, J=7.1Hz), 8.43(1H, d, J=7.1Hz), 9.93(1H,s), 12.14(1H, NH)
4	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ CO-	収率：38%(9-ヒド'ロキシリブ'テインからの収率)、 黄色粉末 EI-MS(m/z)：348(M ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：2.39(3H,s), 2.78(3H,s), 2.93(2H,t, J=6.2Hz), 3.19(3H,s), 3.36(3H,s), 3.76(2H,t, J=6.2Hz), 7.36(1H, dd, J=2.2, 8.7Hz), 7.62(1H, d, J=8.7Hz), 8.09(1H, d, J=2.2Hz), 8.36(1H, d, J=6.9Hz), 8.41(1H, d, J=6.9Hz), 9.89(1H,s), 12.10(1H, NH)
5	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CO-	収率：43%(9-ヒド'ロキシリブ'テインからの収率)、 黄色粉末 FAB-MS(m/z)：379(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：2.42(3H,s), 2.75(3H,s), 3.17(3H,s), 3.32(3H,s), 3.56(2H,m), 3.78(2H, m), 4.53(2H,s), 7.40(1H,m), 7.60(1H, d, J= 8.3Hz), 8.14(1H, d, J=2.0Hz), 8.36(2H,m), 9.86 (1H,s), 12.07(1H,s), 15.0(1H, brs)

【0019】

【表2】

実施例 No.	RCO-	物 性 値 等
		 ・メタンスルホン酸
6	$\text{CH}_3\text{OCO}-$	収率：22%(9-ヒド'ロキシエリブ'テインからの収率) 黄色粉末 FAB-MS(m/z)：321(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：2.34(3H,s), 2.86(3H,s), 3.29(3H,s), 3.90(3H,s), 7.53(1H,dd,J=2,8.8 Hz), 7.68(1H,d,J=8.8Hz), 8.33(1H,d,J=2Hz), 8.45(2H,s), 9.98(1H,s), 12.22(1H,s), 15.08(1H,brs)
7	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$	収率：18%(9-ヒド'ロキシエリブ'テインからの収率) 黄色粉末 FAB-MS(m/z)：365(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：2.35(3H,s), 2.85(3H,s), 3.28(3H,s), 3.35(3H,s), 3.64(2H,m), 4.39(2H, m), 7.53(1H,dd,J=2,8.8Hz), 7.68(1H,d,J=8.8 Hz), 8.33(1H,d,J=2Hz), 8.44(2H,s), 9.97(1H,s), 12.21(1H,s), 15.11(1H,brs)
8	$\text{OHCNHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$	収率：54%(9-ヒド'ロキシエリブ'テインからの収率) 黄色粉末 FAB-MS(m/z)：362(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：2.39(3H,s), 2.78(3H,s), 2.86(2H,m), 3.20(3H,s), 3.55(2H,m), 7.41(1H ,dd,J=2,9Hz), 7.61(1H,d,J=9Hz), 8.13(1H, brs), 8.16(1H,d,J=2.2Hz), 8.32(1H,brs), 8.36(1H,d,J=6.9Hz), 8.41(1H,d,J=6.9Hz), 9.89(1H ,s), 12.1(1H,s)

【0020】实施例9

(1) ジメチルホルムアミド 140 ml にグルタル酸モノベンジルエステル 2.14 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.30 g、ジシクロヘキシルカルボジイミド 2.38 g を加え、室温で 4 時間攪拌する。ついで 9-ヒドロキシエリブティシン 2.10 g を加え、室温で一晩攪拌する。以下実施例 2-(1) と同様に処理することにより、9-[4-(ベンジルオキシカルボニル)ブチルオキシ]エリブティシン 2.25 g を黄色粉末として得る。

收率：60.3%

FAB-MS (m/z) : 467 (MH^+)

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.99 (2H, m) ,

2. 56 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2. 72 (2H, 50

t, J=7 Hz), 2.79 (3H, s), 3.21 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.29 (1H, dd, J=2.1, 8.6 Hz), 7.39 (5H, m), 7.56 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.93 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.11 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.0 Hz), 9.7 (1H, s)

(2) 本品 1.18 g とメタンスルホン酸 243 mg を 50%メタノール水溶液 70 ml に溶解し、10%-パラジウム炭素 1 g を加え、常温常圧下で水素添加を行う。反応液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、残渣にエタノール-アセトン (1:10) を加える。析出した粉末を濾取し、乾燥することにより 9-(4-カルボキシルブチリルオキシ)エリブティシンのメタンスルホン酸

塩592mgを黄色粉末として得る。

収率：49.5%

FAB-MS (m/z) : 377 (MH⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.95 (2H, m),
2.39 (3H, s), 2.43 (2H, m), 2.7
4 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.19 (3
H, s), 7.38 (1H, dd, J=2.0, 8.8
Hz), 7.60 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.
11 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.34 (1H,
t, J=7 Hz), 8.40 (1H, d, J=7 H
z), 9.87 (1H, s), 12.07 (1H, *

* s), 15.0 (2H, br-s)

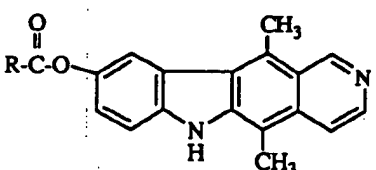
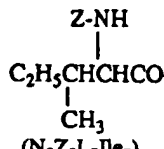
【0021】実施例10~18

対応する原料化合物を実施例9-(1)と同様に反応処理して下記表3~5の化合物を得、ついで該生成化合物を実施例9-(2)と同様に反応処理して下記表6~8の化合物を得る。9-(2)でメタンスルホン酸の代わりに1.5~3当量の濃塩酸を用いると目的物化合物の塩酸塩が得られる。

【0022】

10 【表3】

*

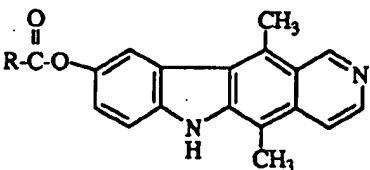
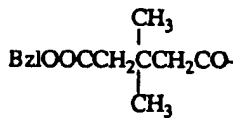
実施例 No.		
	RCO-	物性値等
10-1	Bzl-OOCCH ₂ CH ₂ CO-	収率：70%、黄色粉末 FAB-MS(m/z) : 453(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ : 2.79(3H,s), 2.83(2H,m), 2.96(2H,m), 3.20(3H,s), 5.18(2H,s), 7.23(1H,dd, J=2.2, 8.7Hz), 7.3-7.4(5H,m), 7.56(1H,d, J=8.7Hz), 7.93(1H,d, J=6.0Hz), 8.07(1H,d, J=2.2Hz), 8.44(1H,d, J=6.0Hz), 9.70(1H,s), 11.46(1H,NH)
11-1	Bzl-OOCCH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ CO-	収率：70%、黄色粉末 FAB-MS(m/z) : 511(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ : 2.79(3H,s), 2.87(2H,m), 2.95(2H,m), 3.21(3H,s), 4.83(2H,s), 5.20(2H,s), 7.28(1H,dd, J=2.1, 8.7Hz), 7.38(5H,m), 7.56(1H,d, J=8.7Hz), 7.92(1H,d, J=6.0Hz), 8.10(1H,d, J=2.1Hz), 8.44(1H,d, J=6.0Hz), 9.69(1H,s), 11.45(1H,NH)
12-1	 (N-Z-L-Ile-)	収率：56%、黄色粉末 FAB-MS(m/z) : 510(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ : 0.96(3H,m), 1.07(3H,d, J=6.8Hz), 1.4(1H,m), 1.6(1H,m), 2.05(1H,m), 2.79(3H,s), 3.19(3H,s), 4.32(1H,m), 5.20(2H,s), 7.24(1H,m), 7.4(5H,m), 7.59(1H,d, J=8.8Hz), 7.95(3H,m), 8.45(1H,d, J=6Hz), 9.70(1H,s), 11.48(1H,s)

Bzl: ベンジル基

Z: ベンジルオキシカルボニル基

【0023】

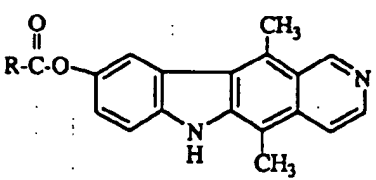
* * 【表4】

実施例 No.		
	RCO-	物性値等
13-1	Bzl-OCH ₂ CO-	収率：53%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：411(NH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：2.79(3H,s), 3.23(3H,s), 4.55(2H,s), 4.71(2H,s), 7.3-7.5(6H,m), 7.58(1H,d,J=8.6Hz), 7.92(1H,d,J=6.0Hz), 8.17(1H,d,J=2.2Hz), 8.44(1H,d,J=6.0Hz), 9.70(1H,s), 11.47(1H,s)
14-1	Bzl-OOC(CH ₂) ₅ CO-	収率：64%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：495(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：1.43(2H,m), 1.67(4H,m), 2.42(2H,t,J=7Hz), 2.64(2H,t,J=7Hz), 2.79(3H,s), 3.21(3H,s), 5.11(2H,s), 7.28(1H,dd,J=2,9Hz), 7.37(5H,m), 7.56(1H,d,J=9Hz), 7.93(1H,d,J=6Hz), 8.08(1H,d,J=2Hz), 8.44(1H,d,J=6Hz), 9.70(1H,s), 11.47(1H,s)
15-1		収率：55%、褐色粉末 EI-MS(m/z)：494(M ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：1.21(6H,s), 2.58(2H,s), 2.73(2H,s), 2.79(3H,s), 3.19(3H,s), 5.14(2H,s), 7.24(1H,dd,J=2.2,8.7Hz), 7.3-7.4(5H,m), 7.55(1H,d,J=8.7Hz), 7.92(1H,d,J=5.9Hz), 8.04(1H,d,J=2.2Hz), 8.44(1H,d,J=5.9Hz), 9.69(1H,s), 11.45(1H,s)

Bzl：ベンジル基

【0024】

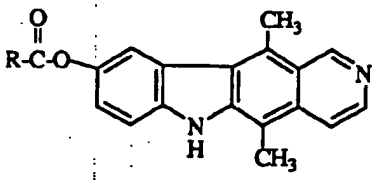
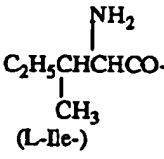
【表5】

実施例 No.		
	RCO-	物性値等
16-1	$\text{BzlOOCCH}_2\text{CH}_2\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\text{CO-}$	収率：54%、黄色粉末 FAB-MS(m/z):495(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ :1.36(6H,s),2.04(2H,brt, J=8.1Hz),2.54(2H,brt,J=7.8Hz),2.79(3H,s), 3.20(3H,s),5.13(2H,s),7.25(1H,dd,J=2.3, 8.6Hz),7.32-7.41(5H,m),7.56(1H,d,J=8.6Hz) ,7.93(1H,d,J=6.2Hz),8.04(1H,d,J=2.2Hz), 8.44(1H,d,J=5.9Hz),9.69(1H,s),11.47(1H,s)
17-1	$\text{Bzl-OOCCH}_2\text{OCH}_2\text{CO-}$	収率：37%、黄色粉末 FAB-MS(m/z):469(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ :2.80(3H,s),3.23(3H,s), 4.45(2H,s),4.61(2H,s),5.21(2H,s),7.3-7.45 (6H,m),7.57(1H,d,J=9Hz),7.93(1H,d,J=6Hz) ,8.18(1H,d,J=2Hz),8.44(1H,d,J=6Hz),9.70(1H,s),11.47(1H,s)

Bzl: ベンジル基

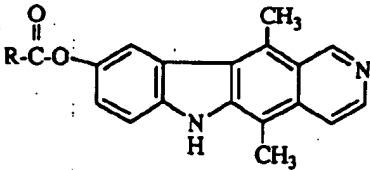
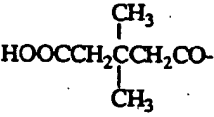
【0025】

【表6】

実施例 No.		
	RCO-	物性値等
10-2	HOOCCH ₂ CH ₂ CO-	形態：マリン酸塩、収率：77%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：363(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：2.39(3H,s), 2.69(2H,m), 2.78(3H,s), 2.91(2H,m), 3.19(3H,s), 7.36(1H,dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.62(1H,d, J=8.3Hz), 8.09(1H,d, J=2.4Hz), 8.37(2H,brm), 9.89(1H,s), 12.1(1H,s), 12.3(1H, brs), 15.0(1H, brs)
11-2	HOOCCH ₂ OCOCH ₂ CH ₂ CO-	形態：マリン酸塩、収率：83%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：421(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：2.38(3H,s), 2.79(3H,s), 2.88(2H,m), 2.96(2H,m), 3.21(3H,s), 4.66(2H,s), 7.38(1H,dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.63(1H,d, J=8.8Hz), 8.12(1H,d, J=2.4Hz), 8.37(1H,d, J=7.3Hz), 8.42(1H,d, J=7.3Hz), 9.90(1H,s), 12.10(1H,NH), 13.00(1H, brs), 14.50(1H, brs)
12-2	 (L-Ile-)	形態：2-マリン酸塩、収率：79%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：376(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：1.04(3H,t, J=7.3Hz), 1.15(3H,d, J=6.8Hz), 1.5(1H,m), 1.7(1H,m), 2.14(1H,m), 2.38(6H,s), 2.88(3H,s), 3.30(3H,s), 4.35(1H,m), 7.49(1H,dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.76(1H,d, J=8.8Hz), 8.25(1H,d, J=2Hz), 8.48(2H,m), 8.64(3H, brs), 10.01(1H,s), 12.3(1H,s), 15.2(1H, brs)

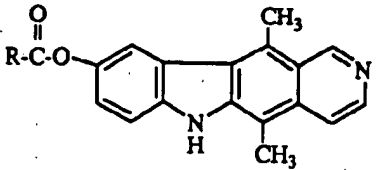
【0026】

【表7】

実施例 No.		
	RCO-	物 性 値 等
13-2	HOCH ₂ CO-	形態：塩酸塩、収率：74%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：321(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：2.77(3H,s), 3.17(3H,s), 4.42(2H,s), 5.7(1H,brs), 7.38(1H,dd,J=2.0, 8.6Hz), 7.61(1H,d,J=8.6Hz), 8.11(1H,d,J=2.0Hz), 8.30(1H,d,J=6.7Hz), 8.38(1H,d,J=6.7Hz), 9.84(1H,s), 12.3(1H,s)
14-2	HOOC(CH ₂) ₅ CO-	形態：塩酸塩、収率：80%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：405(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：1.45(2H,m), 1.61(2H,m), 1.74(2H,m), 2.29(2H,t,J=7Hz), 2.68(2H,t,J=7Hz), 2.77(3H,s), 3.18(3H,s), 7.35(1H,dd,J=2.9Hz), 7.59(1H,d,J=9Hz), 8.07(1H,d,J=2Hz), 8.31(1H,d,J=7Hz), 8.38(1H,d,J=7Hz), 9.85(1H,s), 12.1(1H,br), 12.3(1H,s), 15.7(1H,brs)
15-2		形態：塩酸塩、収率：73%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：405(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：1.23(6H,s), 2.44(2H,s), 2.77(2H,s), 2.82(3H,s), 3.23(3H,s), 7.37(1H,dd,J=2.2, 8.7Hz), 7.65(1H,d,J=8.7Hz), 8.10(1H,d,J=2.2Hz), 8.37(1H,d,J=7Hz), 8.41(1H,d,J=7Hz), 9.89(1H,s), 12.3(1H,s), 15.6(1H,brs)

【0027】

【表8】

実施例 No.		
	RCO-	物 性 値 等
16-2	$\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}-$	形態：塩酸塩、収率：90%、黄色粉末 FAB-MS(m/z):405(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ:1.37(6H,s),2.01(2H,brt,J=8.1Hz),2.40(2H,brt,J=8.1Hz),2.81(3H,s),3.23(3H,s),7.33(1H,dd,J=2.2,8.6Hz),7.63(1H,d,J=8.7Hz),8.06(1H,d,J=2.1Hz),8.35(1H,d,J=7.0Hz),8.40(1H,d,J=7.0Hz),9.90(1H,s),12.32(1H,s)
17-2	$\text{HOOCCH}_2\text{OCH}_2\text{CO}-$	形態：塩酸塩、収率：43%、黄色粉末 FAB-MS(m/z):379(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ:2.84(3H,s),3.26(3H,s),4.29(2H,s),4.60(2H,s),7.45(1H,dd,J=2.9Hz),7.67(1H,d,J=9Hz),8.24(1H,d,J=2Hz),8.39(1H,d,J=7Hz),8.43(1H,d,J=7Hz),9.93(1H,s),12.35(1H,s),12.8(1H,brs),15.6(1H,brs)
18-2	$\text{HOOCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$	形態：塩酸塩、収率：45%(9-ヒドロキシエリブチンからの収率)、黄色粉末 FAB-MS(m/z):377(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ:1.96(2H,m),2.44(2H,t,J=7Hz),2.73(2H,t,J=7Hz),2.75(3H,s),3.16(3H,s),7.35(1H,dd,J=2.8Hz),7.57(1H,d,J=8Hz),8.07(1H,d,J=2Hz),8.30(1H,d,J=7Hz),8.36(1H,d,J=7Hz),9.82(1H,s),12.2(1H,brs),12.25(1H,s),15.6(1H,brs)

【0028】実施例19

(1) N-(t-ブトキシカルボニル) ザルコシン918mg、9-ヒドロキシエリブチン918mgを実施例9-(1)と同様に反応処理し、9-(N-t-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノアセトキシ) エリブチン1.05gを黄色粉末として得る。

収率：69%

FAB-MS (m/z) : 434 (MH⁺)

NMR (DMSO-d₆) δ: 1.46 (9H, s), 2.79 (3H, s), 2.98 (3H, m), 3.21 (3H, s), 4.32 (2H, m), 7.31 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.93 (1H, d, J=6.0Hz), 8.09 (1H, m), 8.44 (1H, d, J=6.0Hz), 9.7 (1H,

s), 11.5 (1H, br-s)

(2) 本品1.00gをジオキサン10mlに加え、さらに氷冷攪拌下、15%塩酸-ジオキサン溶液5mlを加える。反応液を室温で3時間攪拌後エーテル100mlを加え、不溶物を濾取し、洗浄、乾燥することにより、9-メチルアミノアセトキシエリブチンの2塩酸塩851mgを黄色粉末として得る。

収率：91%

FAB-MS (m/z) : 334 (MH⁺)

NMR (D₂O) δ: 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=8.8Hz), 6.79 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.02 (1H, d, J=7.0Hz), 7.35 (1

H, d, J=6.8 Hz), 7.57 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.44 (1H, s)

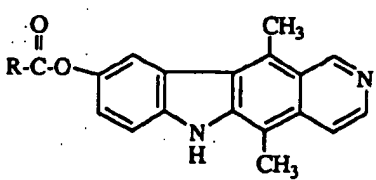
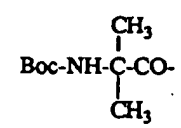
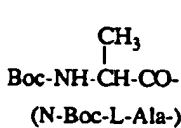
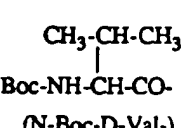
【0029】実施例20~29

対応する原料化合物を実施例19-(1)と同様に反応処理して、下記表9~12の化合物を得、ついで各生成*

*化合物を実施例19-(2)と同様に反応処理して下記表13~15の化合物を得る。

【0030】

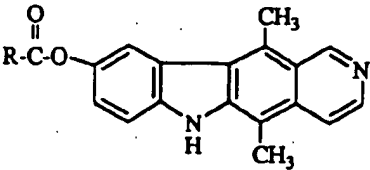
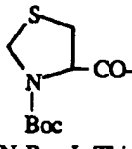
【表9】

実施例 No.		
	RCO-	物 性 値 等
20-1		収率：55%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：448(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：1.49(9H,s), 1.53(6H,s), 2.79(3H,s), 3.20(3H,s), 7.25(1H,dd,J=2.2,8.8Hz), 7.58(1H,d,J=8.8Hz), 7.64(1H,brs), 7.93(1H,d,J=6Hz), 8.01(1H,d,J=2.2Hz), 8.44(1H,d,J=6Hz), 9.70(1H,s), 11.45(1H,s)
21-1		収率：66%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：434(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：1.46(9H,s), 1.48(3H,d), 2.80(3H,s), 3.20(3H,s), 4.32(1H,m), 7.27(1H,dd,J=2.8Hz), 7.58(1H,d,J=8Hz), 7.92(1H,d,J=5.9Hz), 8.04(1H,d,J=2Hz), 8.44(1H,d,J=5.9Hz), 9.70(1H,s), 11.47(1H,s)
22-1		収率：73%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：462(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：1.07(6H,d,J=6.8Hz), 1.47(9H,s), 2.26(1H,m), 2.79(3H,s), 3.19(3H,s), 4.13(1H,m), 6.64(1H,brd), 7.26(1H,dd,J=2.0,8.8Hz), 7.59(1H,d,J=8.8Hz), 7.92(1H,brd), 7.99(1H,d,J=2.0Hz), 8.42(1H,m), 9.69(1H,s), 11.48(1H,s)

Boc：t-ブトキシカルボニル基

【0031】

【表10】

実施例 No.		
	RCO-	物性値等
23-1	 (N-Boc-L-Thioprop-)	収率：77%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：478(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：1.49(9H,s), 2.79(3H,s), 3.21(3H,s), 3.60(2H,m), 4.52(1H,d, J=9.0Hz), 4.63(1H,d, J=9.0Hz), 4.99(1H,m), 7.30(1H,dd, J=2.9Hz), 7.61(1H,d, J=9Hz), 7.93(1H,d, J=6Hz), 8.08(1H,brs), 8.44(1H,d, J=6Hz), 9.70(1H,s), 11.5(1H,s)
24-1	t-Bu-OOC-CH-CH ₂ CH ₂ CO- Boc-NH (O ¹ -t-Bu-N-Boc-δ-L-Glu-)	収率：59%、黄色粉末 FAB-MS(m/z)：548(MH ⁺) NMR(DMSO-d ₆) δ：1.42(9H,s), 1.44(9H,s), 1.95(1H,m), 2.11(1H,m), 2.7-2.8(2H,m), 2.79(3H,s), 3.22(3H,s), 4.00(1H,m), 7.29(1H,dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.57(1H,d, J=8.8Hz), 7.93(1H,d, J=6.4Hz), 8.12(1H,d, J=2.0Hz), 8.44(1H,d, J=6.4Hz), 9.70(1H,s), 11.46(1H,s)

Boc：t-ブトキシカルボニル基
 t-Bu：t-ブチル基

【0032】

【表11】